



PATENT COOPERATION TREATY



EO/US
PCT/JP99/04834

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 16 March 2000 (16.03.00)	
International application No.: PCT/JP99/04834	Applicant's or agent's file reference: 99300M
International filing date: 07 September 1999 (07.09.99)	Priority date: 07 September 1998 (07.09.98)
Applicant: AIDA, Yoko	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
07 September 1999 (07.09.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 99300M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/04834	国際出願日 (日.月.年) 07.09.99	優先日 (日.月.年) 07.09.98
国際特許分類(IPC) C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08, Int. C1 ⁷ A61K39/395, G01N33/53, G01N33/577		
出願人(氏名又は名称) 理化学研究所		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 07.09.99	国際予備審査報告を作成した日 22.05.00		
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)	4 N	9 5 4 9
	引地 進 電話番号 03-3581-1101 内線 3488		

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。
4. 補正により、下記の書類が削除された。
- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図
5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	5 - 6	有
	請求の範囲	1 - 4	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 - 6	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1 - 6	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 1 - 4

文献1: Cancer Res. (1992) 第52巻 p. 6463-6470

文献2: Cancer Res. (1993) 第53巻 p. 429-437

には、モノクローナル抗体c143が記載されており、請求の範囲1 - 4記載のごとき性質を有していると認められるから、請求の範囲1 - 4記載のモノクローナル抗体は、文献1及び2記載のモノクローナル抗体と物質として区別ができない。

請求の範囲 1 - 6

文献1: Cancer Res. (1992) 第52巻 p. 6463-6470

文献2: Cancer Res. (1993) 第53巻 p. 429-437

には、モノクローナル抗体c143が記載されている。

文献3: Leukemia (Basingstoke) (1994) 第8巻 p. 231-234

には、モノクローナル抗体c143に反応する抗原はMHCクラスII関連の抗原であり、ウシ白血病の進行によって、発現量が増加することが記載されている。

文献4: J. Compar. Pathol. (1996) 第115巻 第4号 p. 343-352

には、ウシ白血病の初期段階には、モノクローナル抗体c143が認識する抗原が増加することが記載されており、これを指標として診断方法を開発できることも記載されている。

してみると、文献1及び2記載のモノクローナル抗体c143を、ウシ白血病の診断に使用しようとすることは、当業者が容易になし得ることである。また、ウシ白血病の進行に伴い、該抗原の量が増えることから、発症可能性に関する診断薬とすることも当業者が容易になし得ることである。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

12T
also
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 99300M	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/04834	International filing date (day/month/year) 07 September 1999 (07.09.99)	Priority date (day/month/year) 07 September 1998 (07.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/08, C07K 16/18, C12P 21/08, A61K 39/395, G01N 33/53, 33/577		
Applicant RIKEN		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 07 September 1999 (07.09.99)	Date of completion of this report 22 May 2000 (22.05.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04834

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04834

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	5-6	YES
	Claims	1-4	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claims 1-4

Document 1: Cancer Res., Vol. 52, 1992, pages 6463 to 6470

Document 2: Cancer Res., Vol. 53, 1993, pages 429 to 437

Documents 1 and 2 describe the monoclonal antibody c143. Because this examination finds that it has similar properties to the antibody described in Claims 1-4, the monoclonal antibody described in Claims 1-4 is indistinguishable from the monoclonal antibodies described in documents 1 and 2 as a substance.

Claims 1-6

Document 1: Cancer Res., Vol. 52, 1992, pages 6463 to 6470

Document 2: Cancer Res., Vol. 53, 1993, pages 429 to 437

Documents 1 and 2 describe the monoclonal antibody c143. Document 3 [Leukemia (Basingstoke) Vol. 8, 1994, pages 231 to 234] states that an antigen that reacts with the monoclonal antibody c143 is an MHC Class II related antigen and its expression increases as bovine leukemia progresses.

Document 4 [J. Compara. Pathol., Vol. 115, No. 4, 1996, pages 343 to 352] states that in the initial stages of bovine leukemia, an antigen recognized by the monoclonal antibody c143 increases and that a diagnostic method can be developed using this as a marker.

Therefore, it is easy for persons skilled in the art to utilize the monoclonal antibody c143 described in documents 1 and 2 in the diagnosis of bovine leukemia. Furthermore, it is easy for persons skilled in the art to prepare a diagnostic reagent concerning possibility of onset because the amount of this antigen increases as bovine leukemia progresses.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

WO 00/14214
PCT/JP99/04834

PCT

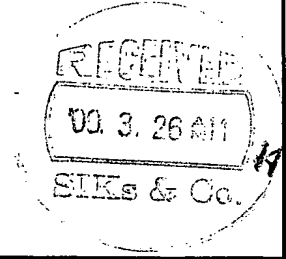
NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th floor, KRF Building
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 16 March 2000 (16.03.00)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 99300M			
International application No. PCT/JP99/04834	International filing date (day/month/year) 07 September 1999 (07.09.99)	Priority date (day/month/year) 07 September 1998 (07.09.98)	
Applicant RIKEN et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
- AU,CN,EP,KR,US**

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,
GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,
PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 16 March 2000 (16.03.00) under No. WO 00/14214

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer <p style="text-align: center;">J. Zahra</p> Telephone No. (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

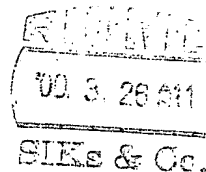
PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th floor, KRF Building
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 16 March 2000 (16.03.00)		
Applicant's or agent's file reference 99300M		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP99/04834	International filing date (day/month/year) 07 September 1999 (07.09.99)	
Priority date (day/month/year) 07 September 1998 (07.09.98)		
Applicant RIKEN et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, IL, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CR, CU, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th floor, KRF Building
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 29 September 1999 (29.09.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 99300M	International application No. PCT/JP99/04834

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

RIKEN (for all designated States except US)
AIDA, Yoko (for US)

International filing date : 07 September 1999 (07.09.99)
Priority date(s) claimed : 07 September 1998 (07.09.98)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 17 September 1999 (17.09.99)
List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☒ confirmation of precautionary designations
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Y. KUWAHARA
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

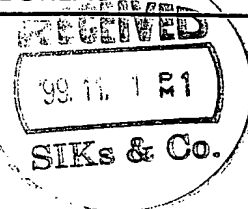
NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th floor, KRF Building
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 25 October 1999 (25.10.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 99300M	
International application No. PCT/JP99/04834	International filing date (day/month/year) 07 September 1999 (07.09.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 September 1998 (07.09.98)
Applicant RIKEN et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
07 Sept 1998 (07.09.98)	10/252128	JP	22 Octo 1999 (22.10.99)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Taïeb Akremi <i>TA</i> Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

特許協力条約

RECEIVED

'99. 12. 8 AM 10

SIKs & Co. 殿

出願人代理人
今村 正純

あて名

〒 104-0031
東京都中央区京橋 1 丁目 5 番 5 号
KRFビル5階 特許事務所サイクス

PCT見解書

(法第13条)
[PCT規則66]

発送日
(日. 月. 年)

07.12.99

出願人又は代理人
の書類記号

99300M

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/J P 99/04834

国際出願日

(日. 月. 年) 07. 09. 99

優先日

(日. 月. 年) 07. 09. 98

国際特許分類 (IPC) C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08,
Int. Cl⁶ A61K39/395, G01N33/53, G01N33/577

出願人 (氏名又は名称)

理化学研究所

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
 - ☒ 見解の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に应答することが求められる。
 いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。
 どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。
 なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。
 応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 07. 01. 01 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

引地 進

4 N

9549

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	5 - 6	有
	請求の範囲	1 - 4	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 - 6	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1 - 6	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

請求の範囲 1 - 4

文献1 : Cancer Res. (1992) 第52巻 p. 6463-6470

文献2 : Cancer Res. (1993) 第53巻 p. 429-437

には、モノクローナル抗体c143が記載されており、請求の範囲1 - 4記載のごとき性質を有していると認められるから、請求の範囲1 - 4記載のモノクローナル抗体は、文献1及び2記載のモノクローナル抗体と物質として区別ができない。

請求の範囲 1 - 6

文献1 : Cancer Res. (1992) 第52巻 p. 6463-6470

文献2 : Cancer Res. (1993) 第53巻 p. 429-437

には、モノクローナル抗体c143が記載されている。

文献3 : Leukemia(Basingstoke) (1994) 第8巻 p. 231-234

には、モノクローナル抗体c143に反応する抗原はMHCクラスII関連の抗原であり、ウシ白血病の進行によって、発現量が増加することが記載されている。

文献4 : J. Compara. Pathol. (1996) 第115巻 第4号 p. 343-352

には、ウシ白血病の初期段階には、モノクローナル抗体c143が認識する抗原が増加することが記載されており、これを指標として診断方法を開発できることも記載されている。

してみると、文献1及び2記載のモノクローナル抗体c143を、ウシ白血病の診断に使用しようとすることは、当業者が容易になし得ることである。また、ウシ白血病の進行に伴い、該抗原の量が増えることから、発症可能性に関する診断薬とすることも当業者が容易になし得ることである。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 99300M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/04834	国際出願日 (日.月.年) 07.09.99	優先日 (日.月.年) 07.09.98
国際特許分類(IPC) C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08, Int. Cl ⁷ A61K39/395, G01N33/53, G01N33/577		
出願人(氏名又は名称) 理化学研究所		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 07.09.99	国際予備審査報告を作成した日 22.05.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 引地 進	4N 9549
電話番号 03-3581-1101 内線 3488		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	5 - 6	有
	請求の範囲	1 - 4	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 - 6	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1 - 6	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 1 - 4

文献1: Cancer Res. (1992) 第52巻 p. 6463-6470

文献2: Cancer Res. (1993) 第53巻 p. 429-437

には、モノクローナル抗体c143が記載されており、請求の範囲1 - 4記載のごとき性質を有していると認められるから、請求の範囲1 - 4記載のモノクローナル抗体は、文献1及び2記載のモノクローナル抗体と物質として区別ができない。

請求の範囲 1 - 6

文献1: Cancer Res. (1992) 第52巻 p. 6463-6470

文献2: Cancer Res. (1993) 第53巻 p. 429-437

には、モノクローナル抗体c143が記載されている。

文献3: Leukemia(Basingstoke) (1994) 第8巻 p. 231-234

には、モノクローナル抗体c143に反応する抗原はMHCクラスII関連の抗原であり、ウシ白血病の進行によって、発現量が増加することが記載されている。

文献4: J. Compara. Pathol. (1996) 第115巻 第4号 p. 343-352

には、ウシ白血病の初期段階には、モノクローナル抗体c143が認識する抗原が増加することが記載されており、これを指標として診断方法を開発できることも記載されている。

してみると、文献1及び2記載のモノクローナル抗体c143を、ウシ白血病の診断に使用しようとすることは、当業者が容易になし得ることである。また、ウシ白血病の進行に伴い、該抗原の量が増えることから、発症可能性に関する診断薬とすることも当業者が容易になし得ることである。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

EP US

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 99300M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/04834	国際出願日 (日.月.年) 07. 9. 99	優先日 (日.月.年) 07. 09. 98
出願人 (氏名又は名称) 理化学研究所		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
 第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08, A61K39/395,
G01N33/53, G01N33/577

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08, A61K39/395,
G01N33/53, G01N33/577

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Aida, Y. et al. "Tumor-associated Mr 34000 and Mr 32000 Membrane glycoproteins That are Serine Phosphorylated Specifically in Bovine Leukemia Virus-induced Lymphosarcoma Cells" Cancer Res. (1992) 第52巻 p. 6463-6470	1-4 5-6
X Y	Aida, Y. et al. "Phenotype and Ontogeny of Cells Carrying a Tumor-associated Antigen That Is Expressed on Bovine Leukemia virus-induced Lymphosarcoma" Cancer Res. (1993) 第53巻 p. 429-437	1-4 5-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 11. 99

国際調査報告の発送日

07.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

引地 進

4N

9549

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	✓ Aida, Y. et al. "Identification of tumor-associated antigen that is expressed on bovine leukemia virus-induced lymphosarcoma cells and expression of its human homologue in human T-cell lymphotropic virus I-infected cell lines" Leukemia (Basings toke) (1994) 第8巻 p. 231-234	5-6
Y	✓ Koguchi, A. et al. "Changes in the distribution of cells expressing tumor-associated antigen in lymph nodes during the progression of enzootic bovine leukosis" J. Compar. Pathol. (1996) 第115巻 第4号 p. 343-352	5-6
A	✓ Aida, Y. et al. "identification of a new bovine MHC class II DR B allele by nucleotide sequencing and an analysis of phylogenetic relationships" Biochem. Biophys. Res. Commun. (1995) 第209巻 第3号 p. 981-988	1-6
A	✓ WO, 98/03680, A1 (理化学研究所) 29.1月.1998 (29.01.98) & AU, 97 34619, A & JP, 10-506788, A	1-6

THIS PAGE BLANK (USPTO)



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C12N 15/08, C07K 16/18, C12P 21/08, A61K 39/395, G01N 33/53, 33/577	A1	(11) 国際公開番号 WO00/14214 (43) 国際公開日 2000年3月16日(16.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04834 (22) 国際出願日 1999年9月7日(07.09.99) (30) 優先権データ 特願平10/252128 1998年9月7日(07.09.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 理化学研究所(RIKEN)[JP/JP] 〒351-0198 埼玉県和光市広沢2番1号 Saitama, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 間 陽子(AIDA, Yoko)[JP/JP] 〒305-0074 茨城県つくば市高野台3丁目1番地の1 理化学研究所 ライフサイエンス筑波研究センター内 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア 特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: ANTIBODIES FOR JUDGING POSSIBILITY OF THE ONSET OF BOVINE LEUKEMIA		
(54) 発明の名称 ウシ白血病発症可能性の判定用抗体		
(57) Abstract A monoclonal antibody c143 to be used in detecting a bovine individual with a possibility of the onset of bovine leukemia; a monoclonal antibody to be used in detecting a bovine individual with a possibility of the onset of bovine leukemia which has substantially the same reactivity as the monoclonal antibody c143 with bovine MHC Class II DR molecules showing a possibility of the onset of bovine leukemia; and drugs for diagnosing the possibility of the onset of bovine leukemia which contain the above monoclonal antibodies. Thus, a bovine individual with a possibility of the onset of bovine leukemia can be conveniently and exactly detected.		

(57)要約

ウシ白血病に対して発症可能性を有するウシ個体を検出するために用いるモノクローナル抗体 c143; ウシ白血病に対して発症可能性を有するウシ個体を検出するために用いるモノクローナル抗体であって、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR 分子に対してモノクローナル抗体 c143 と実質的に同一の反応性を有するモノクローナル抗体; 並びに、上記モノクローナル抗体を含むウシ白血病の発症可能性の診断薬。ウシ白血病に対して発症可能性を有するウシ個体を簡便かつ正確に検出することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LJ	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GW	ギニア・ビサウ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HU	ハンガリー		共和国	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	ID	インドネシア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CD	コンゴ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IN	インド	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CO	中国	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
DZ	チュニジア	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KR	韓国	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

ウシ白血病発症可能性の判定用抗体

技術分野

本発明は、ウシ白血病ウイルス BLV に対するウシの白血病の発症可能性を判定するために用いるモノクローナル抗体に関する。

背景技術

主要組織適合抗原(MHC)は、生体の感染防御機構において自己-非自己の識別に関与する分子であり、 α 鎖及び β 鎖からなるクラス I と α 鎖及び β 鎖からなるクラス II とからなり、それぞれの α 1と α 2ドメイン及び α 1と β 1ドメインには抗原ペプチドを噛み込む溝が存在している。そして、この溝に収容された断片化ペプチドのみがT細胞レセプターによって認識されるという特徴を有しており、クラス I を認識した CD8+細胞によって細胞死(細胞性免疫)が達成され、クラス II を認識した CD4+細胞によって主として抗体産生(液性免疫)が誘導される。

MHC は最も多型に富んだ遺伝子群であり、そのハプロタイプによってペプチド収容溝のポケットの位置、形、大きさ、及び性状が異なり、それに伴って噛み込まれる断片化ペプチドの結合状態が変化し、個体ごとの免疫応答及び疾患感受性を決定しているものと考えられている。MHC ハプロタイプと疾患抵抗性(抗病性)又は発症可能性(易病性)との相関については、例えば、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV)、及びマラリヤに関する報告がある。

ウシ MHC(BoLA) クラス II 遺伝子については、これまでに DQA, DQB, DRA, DRB, DNA, DOB, DYA, 及び DYB 遺伝子の存在が推測されている。なかでも、DRB 遺伝子座において同定されている3つの遺伝子(DRB1 ~B3)のうち、DRB3については機能的な蛋白質をコードすることが知られており、現在までに73種類の対立遺伝子の存在が明らかにされている。しかしながら、ウシの感染性疾患とウシ MHC(BoLA) ハプロタイプとの相関については従来ほとんど報告がない。

特に、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)と同様にウイルス増殖を調節する遺伝子 pX を有しており、HTLV-I に最も近縁のレトロウイルスであるウシ白血病ウイルス (BLV) については、ウシ MHC(BoLA) ハプロタイプとの相関に関して米国のグループが抗病性を中心に報告しているが、白血病発症可能性との関連性の報告は全くない。このウイルスに感染したウシの割合 (日本における感染率) は 10~20% であり、そのうちの 1~2% は 10~15 年程度という長期の潜伏期間の後に極めて悪性の地方病性ウシ白血病を発症して死に至るので、このウイルスが引き起こす畜産農家への経済的損失は非常に深刻である。ウシ MHC(BoLA) ハプロタイプの解析によって BLV 感染後のウシの発症可能性を簡単に判定できるようになれば、発症抵抗性のウシを予め選択して飼育することが可能になり、極めて安全にウシの飼育を継続することが可能になるものと期待される。

本発明者は、先に、ウシ MHC(BoLA) クラス II 遺伝子のうち、DRB 遺伝子座の構造を解析して、DRB3 遺伝子(BoLA-DRB3) 及びその遺伝子産物の構造を明らかにした (Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, pp.981-988, 1995)。本発明者はさらにこの遺伝子の機能を研究するうち、白血病発症牛と未発症牛とでは、BoLA-DRB3 の中で特に多型が認められる第二エクソンからの遺伝子産物 (β 1 ドメイン) において、明らかにアミノ酸配列の異なる部分が存在することを見いだした。また、このアミノ酸置換が、BLV に対する発症可能性及び発症抵抗性に直接関与していることを見いだした。そして、ウシ白血病ウイルス BLV に対するウシの白血病発症の可能性を判定するにあたり、ウシ個体のウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1 ドメインのアミノ酸番号 75 から 78 で特定されるアミノ酸配列が Val-Asp-Thr-Tyr であるウシ個体は白血病の発症可能性ありと判定することができることを見出し、該方法に係る発明を完成させた (国際公開 W098/3680)。

一方、ウシ白血病の病態の悪化に伴って BLV 感染細胞に過剰発現してくる腫瘍関連抗原に対して反応するモノクローナル抗体 (モノクローナル抗体 c143) が知られている ((a)Aida, Y. et al., Cancer Research, 52, pp.6463-6470, 1992; (b)Aida, Y. et al., Cancer Research, 53, pp.429-437, 1993)。上記刊行物 (a)(p.6469, 左欄)及び(b)(p.436, 左欄)には、上記モノクローナル抗体が認識す

る腫瘍関連抗原が MHC ClassII 抗原に関係していることが示唆されているが、このモノクローナル抗体と MHC ClassII 抗原との反応に関しては詳細には説明されておらず、また、上記モノクローナル抗体のエピトープの構造に関しては従来全く知られていない。

発明の開示

上記判定方法 (W098/3680) に行うにあたっては、ウシ個体の生体試料を採取して目的の遺伝子を増幅し、BoLA-DRB3 のエクソン 2 遺伝子の塩基配列を決定するか、PCR-RFLP 法を行う必要がある。上記刊行物には、この判定方法に有用なプライマー・セットも開示されているが、多数のウシ個体について上記の判定方法を実施することは煩雑であり、時間もかかるため、さらに簡便な判定方法の開発が求められている。

従って、本発明の課題は、ウシ個体のウシ白血病ウイルス (BLV) に対する白血病発症の可能性を簡便かつ正確に判定する手段を提供することにある。より具体的には、BoLA-DRB3 のエクソン 2 の塩基配列を決定する必要がなく、正確にウシ個体のウシ白血病ウイルスに対する白血病発症の可能性を判定する手段を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、BLV 感染細胞に過剰発現してくる腫瘍関連抗原に対して反応するモノクローナル抗体 (モノクローナル抗体 c143) が、ウシ白血病に対して発症可能性を示す MHC ClassII DR β 鎖の β 1 ドメインをコードする遺伝子を有するウシ個体を検出でき、極めて高精度に白血病発症の可能性を判定できることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ個体を検出するために用いるモノクローナル抗体 c143; ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1 ドメインをコードする遺伝子を検出するために用いるモノクローナル抗体 c143; 並びに、ウシ白血病に対して発症可能性を示す MHC ClassII DR β 鎖の β 1 ドメインをコードする遺伝子を有するウシ個体を検出する

ために用いるモノクローナル抗体 c143 を提供するものである。

また、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子を検出するために用いるモノクローナル抗体であって、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR 分子に対してモノクローナル抗体 c143 と実質的に同一の反応性を有するモノクローナル抗体；ウシ白血病に対して発症可能性を示す MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子を有するウシ個体を検出するために用いるモノクローナル抗体であって、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR 分子に対してモノクローナル抗体 c143 と実質的に同一の反応性を有するモノクローナル抗体；並びに、ウシ白血病に対して発症可能性を有するウシ個体を検出するために用いるモノクローナル抗体であって、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR 分子に対してモノクローナル抗体 c143 と実質的に同一の反応性を有するモノクローナル抗体が提供される。

別の観点からは、本発明により、上記モノクローナル抗体（好ましくはモノクローナル抗体 c143）を含むウシ白血病の発症可能性の診断薬が提供される。また、モノクローナル抗体 c143 を用いてウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子を検出する方法；モノクローナル抗体 c143 を用いてウシ白血病に対して発症可能性を示す MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子を有するウシ個体を検出する方法；並びに、モノクローナル抗体 c143 を用いてウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ個体を検出する方法が提供される。

さらに別の観点からは、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子を検出することができるモノクローナル抗体；ウシ白血病に対して発症可能性を示す MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子を有するウシ個体を検出することができるモノクローナル抗体；並びに、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ個体を検出することができるモノクローナル抗体が提供される。このモノクローナル抗体の好ましい例はモノクローナル抗体 c143 である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の方法の対象となるウシは特に限定されず、ウシ白血病ウイルス BLV に感染する可能性があり、感染により白血病を発症する可能性があるものであれば、乳用種、乳肉兼用種、肉用種、役用種、及び役肉兼用種などのいかなるウシを対象としてもよい。具体的には、例えば、黒毛和種、日本短角などの和牛、ホルスタイン、ジャージー、ヘレフォード、アバディーンアンガス、フリーシャン等の品種を挙げることができるが、これらの品種に限定されることはない。

本発明のモノクローナル抗体としては、好ましくはモノクローナル抗体 c143 を用いることができるが、モノクローナル抗体 c143 のほか、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR 分子に対してモノクローナル抗体 c143 と実質的に同一の反応性を有するモノクローナル抗体を用いてもよい。本明細書において用いられる「MHC ClassII DR 分子」という用語は、MHC ClassII DR α 鎖の一部又は全部と MHC ClassII DR β 鎖の一部又は全部とを含む分子を意味する。

モノクローナル抗体 c143 と実質的に同一の反応性を有するモノクローナル抗体は、本明細書の実施例に具体的に説明された方法に準じて診断を行った場合に、モノクローナル抗体 c143 と同様な判定結果を与えるか否かを判断基準として当業者に容易に選択可能である。このようなモノクローナル抗体としては、マウス、ラット、ウサギなど、適宜の哺乳類動物由来のものを使用することが可能である。なお、モノクローナル抗体 c143 (マウス、IgG2b) は文献記載の方法に従って当業者に容易に製造可能である (Aida, Y. et al., Cancer Res., 45, pp.1174-1180, 1985)。

ウシ個体のウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1 ドメインのアミノ酸番号 75 から 78 で特定されるアミノ酸配列については、両方の対立遺伝子のアミノ酸配列 (アミノ酸番号 75-78) が Val-Asp-Thr-Tyr である場合には、そのウシ個体がすでにウシ白血病ウイルス BLV に感染している場合、又はウシ白血病ウイルス BLV に感染した場合には、その個体は白血病発症の危険性が高いことが知られている (国際公開 W098/3680 ; この公報の開示を本明細書の開示として含める)。一方、対立遺伝

子におけるアミノ酸配列が Val-Asp-Thr-Tyr(VDTY) と Val-Asp-Thr-Val (VDTV) とのヘテロ ; Val-Asp-Thr-Tyr(VDTY) と Val-Asp-Arg-Val (VDRV) とのヘテロ ; Val-Asp-Thr-Val (VDTV) ホモ ; Val-Asp-Arg-Val (VDRV) ホモ : 又は、 Val-Asp-Arg-Val (VDRV) と Val-Asp-Thr-Val (VDTV) ヘテロである場合などは、そのウシ個体がすでにウシ白血病ウイルス BLV に感染しているか、ウシ白血病ウイルス BLV に感染した場合であっても、白血病を発症する可能性は非常に低い。

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、本発明のモノクローナル抗体、好ましくはモノクローナル抗体 c143 は、ウシ MHC ClassII DR 分子に結合するが、その β 鎖のアミノ酸配列中に Val-Asp-Thr-Tyr (アミノ酸番号 75-78) を有する場合に高い反応性を有している。従って、本発明のモノクローナル抗体が高い反応性を示すウシ個体は、MHC ClassII DR β 鎖の β 1 ドメインにおいて Val-Asp-Thr-Tyr (アミノ酸番号 75-78) をコードする遺伝子 (ウシ白血病に対して発症可能性を示す遺伝子) を有しており、ウシ白血病を発症する可能性が高い。なお、ウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1 ドメインのアミノ酸配列については、間ら (Aida, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, pp.981-988, 1995) による報告がある。

上記のモノクローナル抗体を用いて、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1 ドメインをコードする遺伝子を検出する方法は特に限定されず、モノクローナル抗体と抗原との結合を検出できるものであればいかなるものを用いてもよい。例えば、蛍光抗体法やフローサイトメトリー法、ELISA法、免疫組織学的検索法など、当業者に利用可能な検出法はいずれも適用可能である。検出を容易にするため、モノクローナル抗体として、蛍光物質、放射性同位元素、アビジン(又はビオチン)などで標識されたモノクローナル抗体を用いることができる。このような標識方法は当業者に周知されており、適宜の手段を採用することが可能である。

本発明の好ましい態様では、試料としてウシ個体から分離・採取したリンパ球を用いて、ウシ MHC ClassII DR 分子とモノクローナル抗体との反応性を調べることができる。例えば、ウシ個体から末梢血を抗凝固剤入りの注射筒で採取し、4℃、

3,000rpmの条件下で20分間遠心して白血球層を得た後、宮坂らの方法(Miyasaka, m. and Trnka, Z., Immunological Methods, Vol.3, pp.403-423, 1985, Academic Press, NY)により白血球から末梢血リンパ球を調製することも可能である。

末梢血リンパ球に対して本発明のモノクローナル抗体が高い反応性を示した場合には、このウシ個体は、ウシ白血病に対して発症可能性があるかと判定される。試料として、リンパ節や腫瘍組織などの切片を用いてもよい。通常は、対照群を用意するか、標準試料などを用いてモノクローナル抗体の反応性の程度を調べることができる。なお、PCR法によってウシMHC ClassIIDR分子をコードする遺伝子を増幅し、その遺伝子産物に対して上記モノクローナル抗体の反応性を検討することも可能である。

本発明の診断薬は、上記のモノクローナル抗体を有効成分として含み、ウシ個体についてウシ白血病の発症可能性があるか否かを判定するために用いられる。一般に、モノクローナル抗体を含む診断薬は種々の形態で調製できることが知られており、本発明の診断薬も適宜の形態の製剤として調製可能である。例えば、凍結乾燥形態の製剤、又は溶液状の形態の製剤などとして提供することができる。本発明の診断薬は、その形態に応じて、適宜の製剤用添加物の1種又は2種以上を用いて調製することが可能である。製剤用添加物としては、例えば、pH調節剤、溶解補助剤、防腐剤、緩衝剤、賦形剤などを用いることができるが、これらに限定されることはない。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

1. 材料と方法

BLVによる白血病発症に対して抵抗性あるいは感受性を示すウシMHCクラスIIDR β 鎖をコードする遺伝子を保有するウシ個体から、末梢血リンパ球を分画しmRNAを抽出した。mRNAを鋳型として、オリゴ(DT)プライマーを用いて逆転写酵素によりcDNAを合成した。さらに、得られたcDNAを鋳型として、以下の二つのプラ

イマー：

5'-TGGCTCGAGCCTCTGCTGTTCTCCGGCAT-3' 及び

5'-TGGTCTAGAACTTCAGCTCAGGAGCCCTG-3'

を用いた PCR 法により、DR β 鎖の全てのコード領域を含む cDNA クローンを単離した。用いたプライマーには XhoI と XbaI サイトが付加してある。得られた PCR 産物 (cDNA クローン) を塩基配列決定用ベクターにサブクローニングした後、塩基配列を決定して目的の遺伝子であることを確認した。

BLV による白血病に対して抵抗性を示す MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子 (以下、「BoLA-DRB3」と呼ぶ。) の対立遺伝子として、*0902, *0701, *1101, *1401 の cDNA を、一方、感受性を示す BoLA-DRB3 対立遺伝子として、*1501, *1601, *1302, *1001 の cDNA を単離した。各 cDNA を XhoI と XbaI サイトで発現ベクター pME18Neo に挿入し、以前に単離した α 鎖の全てのコード領域を含む cDNA クローン (Aida, A., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 204, pp.195-202, 1994) を挿入した発現ベクターと、COS1 細胞あるいは 23CLN 細胞に一過性に共導入した。導入から約 40 時間後に、モノクローナル抗体 c143 を用いて、間接蛍光抗体法とフローサイトメトリー法を行ない、その反応性について解析した。

2. 結果

モノクローナル抗体 c143 は、BLV による白血病発症に対して感受性を示す BoLA-DRB3 遺伝子の cDNA を導入した DR 抗原発現細胞と強く反応した。なかでも、最も白血病発症牛に高頻度に認められる対立遺伝子である *1601 cDNA を導入した発現細胞に極めて強い反応性を示した。結果を下記の表 1 に示す (*モノクローナル抗体 c143 との反応性により、+ : 弱 ; ++ : 中 ; +++ : 強に分類した ; **DR β 鎖の 78 位のアミノ酸残基が V をコードする対立遺伝子を白血病発症に対して抵抗性、Y をコードする対立遺伝子を危険性と判定した ; ***BoLA-DRB3*1601 cDNA クローンは既に単離され、NR1 と命名されている (Aida, Y. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, pp.981-988, 1995)。

表 1

α 鎖の cDNA/ β 鎖の cDNA	DRb 鎖の 78 位のアミノ酸残基が V or Y**	c143 抗体との反応性*
MR1 / BoLA-DRB3*0902	V	+
MR1 / BoLA-DRB3*0701	V	+
MR1 / BoLA-DRB3*1101	V	+
MR1 / BoLA-DRB3*1401	V	+
MR1 / BoLA-DRB3*1501	Y	++
MR1 / BoLA-DRB3*1601 (NR1)***	Y	+++
MR1 / BoLA-DRB3*1302	Y	++
MR1 / BoLA-DRB3*1001	Y	++

産業上の利用可能性

本発明のモノクローナル抗体を用いると、ウシ個体のウシ白血病ウイルス(BLV)に対する白血病発症の可能性を簡便かつ正確に判定することができる。

請 求 の 範 囲

1. ウシ白血病に対して発症可能性を有するウシ個体を検出するために用いるモノクローナル抗体 c143。
2. ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子を検出するために用いるモノクローナル抗体 c143。
3. ウシ白血病に対して発症可能性を有するウシ個体を検出するために用いるモノクローナル抗体であって、ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR 分子に対してモノクローナル抗体 c143 と実質的に同一の反応性を有するモノクローナル抗体。
4. ウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ MHC ClassII DR β 鎖の β 1ドメインをコードする遺伝子を検出するために用いるモノクローナル抗体であって、ウシ MHC ClassII DR 分子に対してモノクローナル抗体 c143 と実質的に同一の反応性を有するモノクローナル抗体。
5. 請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体を含むウシ白血病の発症可能性の診断薬。
6. 請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体を用いてウシ白血病に対して発症可能性を示すウシ個体を検出する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. -

PCT/JP99/04834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08, A61K39/395,
G01N33/53, G01N33/577

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08, A61K39/395,
G01N33/53, G01N33/577

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Aida, Y. et al. "Tumor-associated Mr 34000 and Mr 32000 Membrane glycoproteins That are Serine Phosphorylated Specifically in Bovine Leukemia Virus-induced Lymphosarcoma Cells" Cancer Res. (1992), Vol. 52 p. 6463-6470	1-4 5-6
X Y	Aida, Y. et al. "Phenotype and Ontogeny of Cells Carrying a Tumor-associated Antigen That Is Expressed on Bovine Leukemia virus-induced Lymphosarcoma" Cancer Res. (1993) Vol. 53, p. 429-437	1-4 5-6
Y	Aida, Y. et al. "Identification of tumor-associated antigen that is expressed on bovine leukemia virus-induced lymphosarcoma cells and expression of its human homologue in human T-cell lymphotropic virus I-infected cell lines" Leukemia (Basingstoke) (1994), Vol. 8, p. 231-234	5-6
Y	Koguchi, A. et al. "Changes in the distribution of cells expressing tumor-associated antigen in lymph nodes during the progression of enzootic bovine leucosis" J. Compar. Pathol. (1996), Vol. 115, No. 4, p. 343-352	5-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* "A"

Special categories of cited documents:
document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E"

earlier document but published on or after the international filing date

"L"

document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O"

document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P"

document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November, 1999 (29.11.99)

Date of mailing of the international search report

07 December, 1999 (07.12.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. _____

PCT/JP99/04834

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Aida, Y. et al. "identification of a new bovine MHC class II DRB allele by nucleotide sequencing and an analysis of phylogenetic relationships" Biochem. Biophys. Res. Commun. (1995), Vol. 209, No. 3, p. 981-988	1-6
A	WO, 98/03680, A1 (RIKAGAKU KENKYUSHO), 29 January, 1998 (29.01.98) & AU, 9734619, A & JP, 10-506788, A	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08, A61K39/395,
G01N33/53, G01N33/577

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C12N15/08, C07K16/18, C12P21/08, A61K39/395,
G01N33/53, G01N33/577

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Aida, Y. et al. "Tumor-associated Mr 34000 and Mr 32000 Membrane glycoproteins That are Serine Phosphorylated Specifically in Bovine Leukemia Virus-induced Lymphosarcoma Cells" Cancer Res. (1992) 第52巻 p. 6463-6470	1-4 5-6
X Y	Aida, Y. et al. "Phenotype and Ontogeny of Cells Carrying a Tumor-associated Antigen That Is Expressed on Bovine Leukemia virus-induced Lymphosarcoma" Cancer Res. (1993) 第53巻 p. 429-437	1-4 5-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 11. 99

国際調査報告の発送日

07.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

引地 進

4 N

9549

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Aida, Y. et al. "Identification of tumor-associated antigen that is expressed on bovine leukemia virus-induced lymphosarcoma cells and expression of its human homologue in human T-cell lymphotropic virus I-infected cell lines" Leukemia (Basings toke) (1994) 第8巻 p. 231-234	5-6
Y	Koguchi, A. et al. "Changes in the distribution of cells expressing tumor-associated antigen in lymph nodes during the progression of enzootic bovine leukosis" J. Compar. Pathol. (1996) 第115巻 第4号 p. 343-352	5-6
A	Aida, Y. et al. "identification of a new bovine MHC class II DR B allele by nucleotide sequencing and an analysis of phylogenetic relationships" Biochem. Biophys. Res. Commun. (1995) 第209巻 第3号 p. 981-988	1-6
A	WO, 98/03680, A1 (理化学研究所) 29. 1月. 1998 (29. 01. 98) & AU, 97 34619, A & JP, 10-506788, A	1-6

lymphosarcoma.
AUTHOR: Aida Yoko(a); Nishino Yoshii(a); Amanuma Hiroshi(a); Murakami Kenji
; Okada Kosuke; Ikawa Yoji
AUTHOR ADDRESS: (a)Lab. Gene Technol. Safety, Inst. Physical Chem.
Research, Tsukuba, Ibaraki 305**Japan
JOURNAL: Leukemia (Basingstoke) 11 (SUPPL. 3):p216-218 1997
CONFERENCE/MEETING: XVIII Symposium of the International Association for
Comparative Research on Leukemia and Related Diseases on Leukemia and
Lymphoma/Pathogenesis and Treatment/Molecular Aspects Kyoto, Japan
October 29-November 3, 1995
ISSN: 0887-6924
RECORD TYPE: Citation
LANGUAGE: English

3/7/4 (Item 4 from file: 5)
DIALOG(R) File 5: Biosis Previews(R)
(c) 1999 BIOSIS. All rts. reserv.

10716215 BIOSIS NO.: 199799337360
Changes in the distribution of cells expressing tumour-associated antigen
in lymph nodes during the progression of enzootic bovine leukosis.
AUTHOR: Koguchi A(a); Chiba T; Hiraga M; Hasuta Y; Tsujimoto T; Furusato K;
Goryo M; Davis W C; Aida Y; Okada K
AUTHOR ADDRESS: (a)Safety Res. Lab., Tanabe Seiyaku Co. Ltd., Yodogawa-ku,
Osaka 532**Japan
JOURNAL: Journal of Comparative Pathology 115 (4):p343-352 1996
ISSN: 0021-9975
RECORD TYPE: Abstract
LANGUAGE: English

ABSTRACT: A monoclonal antibody (MAb), c143, that recognizes a
tumour-associated antigen that is "upregulated" on neoplastic B cells in
cattle with enzootic bovine leukosis (EBL), was used as a marker to study
disease progression. An immunohistochemical examination of neoplastic
tissue and superficial cervical lymph nodes from 14 animals with EBL
revealed three morphologically definable stages of change in the
structure of lymph nodes, associated with the distribution of
c143-positive cells: (1), the presence of c143-positive cells at the
marginal sinus with no apparent changes in lymph node structure; (2) the
presence of positive cells extending into and distorting the architecture
of the lymph node, with clear evidence of proliferation before overt
changes (enlargement of lymph nodes) were evident; and (3) the presence
of positive cells throughout the lymph node with total disruption of
lymph node structure when clinical signs of lymph node enlargement were
evident. The results indicated that the bovine leukaemia
virus-transformed lymphocytes or neoplastic cells in peripheral blood
accumulate in the marginal sinus area at the earliest stages, and
subsequently proliferate and infiltrate into follicles, leading to the
development of clinical signs of lymphosarcoma.

3/7/5 (Item 5 from file: 5)
DIALOG(R) File 5: Biosis Previews(R)
(c) 1999 BIOSIS. All rts. reserv.

09308019 BIOSIS NO.: 199497316389
Identification of tumor-associated antigen that is expressed on bovine
leukemia virus-induced lymphosarcoma cells and expression of its human
homologue in human T-cell lymphotropic virus I-infected cell lines.
AUTHOR: Aida Y(a); Amanuma H; Okada K

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AUTHOR ADDRESS: (a)Tsukuba Life Sci. Cent., Inst. Physical and Chem. Res.,

Koyadai 3-1-1, Tsukuba, Ibaraki 305**Japan

JOURNAL: Leukemia (Basingstoke) 8 (SUPPL. 1):pS231-S234 1994

ISSN: 0887-6924

DOCUMENT TYPE: Article

RECORD TYPE: Abstract

LANGUAGE: English

ABSTRACT: By using the monoclonal antibody (Mab) c143 against tumor-associated antigen that is expressed in tumor cells of cattle with bovine leukemia virus (BLV)-induced enzootic bovine leukosis (EBL), we found a novel bovine MHC class II-related antigen which consists of alpha chain (36-37 kDa) and beta chain (32 and 34 kDa). The nature of the c143 antigen was different from previously identified class II antigens, such as DR and DQ, as indicated by test for reactivities with mouse L cell transfectants expressing human class II antigens, sequential immunoprecipitation and tryptic peptide mapping. With the progression-of EBL, the number of cells carrying the c143 antigen increased, and the beta chain was specifically phosphorylated at serine residue(s) in lymphosarcoma cells and the cell lines derived from them. A marked difference between expression patterns of the c143 antigen and the class II antigens was observed in lymph nodes from BLV-free and -infected animals. Although bovine mixed lymphocyte reaction (MLR) was inhibited by the addition of Mabs against class II antigens, the c143 Mab did not inhibit a lymphoproliferative response of T cells in the MLR, suggesting that the function of this antigen is distinct from those of classical class II molecules. Significantly, although the human homologue of the c143 antigen is expressed little if at all in human T-cell lines, such as CEM, Molt-4, Jurkat and HPB-ALL, its expression become apparent in T-cell lines infected with human T-cell lymphotropic virus I (HTLV-I).

3/7/6 (Item 6 from file: 5)

DIALOG(R)File 5:BIOSIS Previews(R)

(c) 1999 BIOSIS. All rts. reserv.

08786780 BIOSIS NO.: 199395076131

phenotype and ontogeny of cells carrying a tumor-associated antigen that is

THIS PAGE BLANK (USPTO)